

Farneconomia. Health economics and therapeutic pathways 2016; 17(1): 29-39
<http://dx.doi.org/10.7175/fe.v17i1.1237>



ORIGINAL
RESEARCH

Analisi di impatto sul budget di dimetil-fumarato a rilascio ritardato nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in Italia

Budget impact analysis of delayed-release dimethyl-fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy

Gianluca Furneri¹, Chiara Marchesi², Laura Santoni²

¹ EBMA Consulting, Melegnano (MI), Italia

² Biogen Italia, Milano, Italia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple Sclerosis (MS) is a condition with a significant economic and social burden that affects young adults, in their active working phase. The most recent evaluations show an annual average social cost of € 38-39 thousand per patient. Today the approval of the new oral therapies allows physicians to select further options that can meet patients' clinical unmet needs.

OBJECTIVES: To evaluate the economic impact of a recently approved therapy, delayed-release dimethyl-fumarate (DMF; also known as gastro-resistant DMF), on the overall management costs of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in Italy.

METHODS: A budget impact model, adopting the perspective of the Italian National Healthcare Service (NHS), was used to compare healthcare costs of two different treatment scenarios: a) base-case, where DMF is not available for RRMS patients (Scenario A), vs. b) alternative-case, where DMF is available for RRMS patients (Scenario B). Healthcare costs sustained by the Italian NHS to manage the RRMS population (drug treatment, administration, therapy and disease monitoring, relapse management, treatment-related adverse events) have been calculated over 3 years and compared for the two scenarios. Impact of relapses for the disease modifying therapies (DMTs) included in the analysis was estimated using an elaboration of the results from published mixed treatment comparison. RRMS population treated with DMTs was estimated using Italian prevalence and incidence data. According to these estimates, the number of treated patients amounted to 36,078 at Year 1, 38,832 at Year 2, and 40,673 at Year 3.

RESULTS: According to the current price and to the assumptions reported in the methodology section, it was estimated that the introduction of DMF (Scenario B) determines a decrease of the budget impact, if compared with the base case (Scenario A) in the perspective of Italian NHS. Over three years, the budget impact would be € 1,376 mln in the Scenario A and € 1,354 mln in the Scenario B (-22.18 mln €; -1.61% relative budget variation). The main drivers for cost-saving were pharmacological treatment costs and reduced burden of relapses (corresponding to more than 1,800 avoided relapses).

CONCLUSIONS: At the current cost conditions applied in Italy and according to the described assumptions, the use of DMF is economically sustainable for the Italian NHS. Plausibly, the introduction and usage of this new therapy in RRMS patients will ensure clinical benefits for patients without resulting in additional costs for the Italian NHS.

Keywords

Multiple Sclerosis; Dimethyl-fumarate; Budget impact analysis

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una patologia con un impatto economico e sociale molto elevato. Nonostante l'impatto epidemiologico della malattia sia meno rilevante rispetto a quello di altre patologie cronico-degenerative (si

stima in Italia una prevalenza di 0,12%, pari a circa 72 mila pazienti su una popolazione di 60,8 milioni di abitanti [1,2]), il costo per paziente è particolarmente elevato, specie se si considerano gli oneri sociali derivanti dalla perdita di produttività dei pazienti che, nella

Corresponding author

Gianluca Furneri
gianluca.furneri@ebmaconsulting.com

Disclosure

This analysis was financially supported by Biogen Italia. The authors had full editorial control of the manuscript and approved all content.

maggioranza dei casi, risentono degli effetti disabilitanti della malattia in piena età lavorativa. In Italia diversi studi sono stati condotti per misurare il carico economico della SM [3-5]. Lo studio di Ponzio et al. [3] e lo studio di Kobelt et al. [5] evidenziano un costo sociale della malattia di circa 38-39 mila € per paziente/anno. L'insorgenza di ricadute e la progressione della disabilità rappresentano i due eventi clinici con il maggiore impatto sui costi. Pertanto, il raggiungimento degli obiettivi clinici di prevenzione delle ricadute e di rallentamento della progressione di disabilità va di pari passo con un obiettivo economico di riduzione della spesa. Tutti gli interventi atti a contenere l'impatto clinico della malattia, compreso il trattamento farmacologico, hanno un effetto immediato sul costo di gestione del paziente.

Lo scenario di trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) è stato rivoluzionato circa un ventennio fa dall'introduzione delle prime *Disease-Modifying Therapies* (DMT), gli interferoni (IFN) beta e, successivamente, glatiramer acetato (GA) [6,7]. L'introduzione di natalizumab e fingolimod ha offerto una nuova opportunità terapeutica ai pazienti SMRR ad alta attività di malattia, o ai pazienti non-responder ai DMT iniettabili di prima linea [8-10]. La recente introduzione di nuove terapie orali (dimetil-fumarato a rilascio ritardato anche conosciuto come dimetil-fumarato gastroresistente, d'ora in avanti dimetil-fumarato, e teriflunomide) consente al medico neurologo ulteriori opzioni di scelta per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici [11-13].

Dimetil-fumarato in data 30 gennaio 2014 è stato approvato dalla Commissione Europea con l'indicazione: "Trattamento dei pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante remittente" [14] e successivamente rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [15] in classe A, nota 65 (GU n.19 del 24/01/2015). Dimetil-fumarato è stato valutato in due studi clinici, DEFINE e CONFIRM, che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nei pazienti affetti da SMRR [16,17].

La valutazione completa di una nuova tecnologia sanitaria non può prescindere anche da una stima della sua efficienza economica. In linea generale, le valutazioni economiche complete, con particolare riferimento alle analisi di costo efficacia (ACE) e alle analisi di costo-utilità (ACU), sono spesso condotte su un orizzonte temporale di medio-lungo periodo [18], con l'obiettivo di stimare l'efficienza dell'allocazione delle risorse sanitarie in una tecnologia piuttosto che in un'altra. Ma per una nuova tecnologia è importante

poter anche soddisfare un requisito di sostenibilità economica di breve periodo nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Per questo motivo, l'analisi di budget impact, che analizza l'impatto finanziario di una nuova tecnologia nel modificare il mix delle terapie utilizzate per il trattamento di una particolare condizione di salute, è diventata uno strumento di analisi estremamente importante, complementare alle più tradizionali analisi di costo-efficacia e costo-utilità [19,20].

Questa analisi di budget impact ha l'obiettivo di valutare le conseguenze economiche, per il SSN italiano, dell'introduzione e della diffusione di dimetil-fumarato (Tecfidera®) nel trattamento della SMRR. Più specificamente, l'analisi ha l'obiettivo di valutare se l'uso di questa nuova terapia potrà determinare un onere di spesa per il SSN, rispetto all'attuale modalità di gestione e cura della SMRR, o se piuttosto potrà dar luogo a una riduzione dei costi di gestione della patologia.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio e parametri dell'analisi

Nella presente analisi economica è stato effettuato un confronto tra due scenari di impatto sanitario: uno scenario base in cui dimetil-fumarato non è ancora disponibile per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR (scenario A) e uno scenario alternativo in cui dimetil-fumarato è disponibile per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR (scenario B).

L'analisi è stata condotta stimando, inizialmente, la proporzione di pazienti affetti da SMRR candidabili al trattamento con dimetil-fumarato. Da questa popolazione sono state derivate le proporzioni di pazienti, che nei primi tre anni potrebbero essere trattati con dimetil-fumarato.

I costi derivanti dalla gestione dell'intera coorte di soggetti affetti da SMRR, in trattamento farmacologico, sono stati calcolati su un orizzonte temporale di tre anni. Coerentemente alla prospettiva utilizzata, sono stati inclusi in questa analisi soltanto i costi diretti sanitari sostenuti dal SSN italiano.

L'analisi è stata eseguita con il supporto di un modello analitico sviluppato in MS Excel.

Fonti dei dati epidemiologici e stima della popolazione eleggibile al trattamento

A partire dalle indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) [14], che raccomandano l'uso di di-

metil-fumarato nei pazienti adulti affetti da SMRR e, sulla base dell'utilizzo dei farmaci in pratica clinica, la popolazione eleggibile al trattamento con dimetil-fumarato è stata stratificata in tre diversi gruppi di pazienti:

1. pazienti con SMRR a bassa attività di malattia di nuova diagnosi, o già trattati ma che non rispondono adeguatamente al (o non tollerano il) trattamento di prima linea con interferone (IFN) beta o glatiramer acetato (GA) e non candidabili al trattamento di seconda linea con fingolimod o natalizumab secondo i criteri definiti dall'AIFA (di seguito denominato "Gruppo 1");
2. pazienti con SMRR già trattati ma che non rispondono adeguatamente al trattamento di prima linea con IFN o GA e candidabili al trattamento di seconda linea con fingolimod o natalizumab secondo i criteri definiti dall'AIFA (di seguito denominato "Gruppo 2");
3. pazienti con SMRR ad alta attività di malattia di nuova diagnosi (di seguito denominato "Gruppo 3").

La popolazione dei Gruppi 1, 2 e 3 rappresenta l'universo dei pazienti candidabili al trattamento con dimetil-fumarato in Italia.

Sulla base del possibile *place in therapy* di dimetil-fumarato nell'ambito della SMRR si può stimare che, fatto 100 il numero dei pazienti trattati con dimetil-fumarato, il 65% circa avrà le caratteristiche descritte al gruppo 1, il 32% circa le caratteristiche del gruppo 2 e il 3% circa le caratteristiche descritte al gruppo 3.

La stima della numerosità della coorte dei pazienti SMRR di prima linea eleggibili al trattamento è stata effettuata combinando tra loro fonti epidemiologiche italiane e riferimenti da studi internazionali, secondo la metodologia illustrata in Tabella I. Attraverso un processo a cascata è stato stimato il numero di pazienti potenzialmente candidabili al trattamento con dimetil-fumarato, a partire dai dati di prevalenza e incidenza

della SMRR e dalle stime di prevalenza d'uso dei farmaci DMT in Italia. La numerosità dei gruppi 1, 2 e 3 è stata stimata a partire dal numero di pazienti affetti da SMRR in Italia che ricevono un trattamento di I linea (Tabella I) applicando i risultati di alcune fonti di letteratura [24-27]. In Tabella I è indicata una distinzione tra i pazienti incidenti e i pazienti prevalenti: i primi sono tutti i pazienti che ricevono una terapia per la prima volta (pazienti di nuova diagnosi), mentre sono stati considerati prevalenti i pazienti già in trattamento, che continuano a ricevere la terapia assegnata o che ricevono un nuovo trattamento (perché *non-responder* al precedente). I pazienti incidenti sono considerati tali solo nel primo anno di trattamento, per poi essere classificati come prevalenti dall'anno successivo in poi.

Nell'analisi è stato ipotizzato un incremento del +5% annuo della popolazione prevalente affetta da SMRR. Quest'ipotesi è derivata dall'analisi ed elaborazione delle serie storiche dei dati di trattamento farmacologico negli ultimi tre anni [28]. È stato assunto che l'incidenza della malattia rimanga costante nel tempo (stesso numero di pazienti di nuova diagnosi negli anni 1, 2, 3). Infine, è stato definito di convertire i nuovi pazienti in pazienti medi (o pazienti equivalenti/anno). In base a questa trasformazione, il numero di pazienti è calcolato in modo tale che ogni paziente contribuisca all'osservazione per un anno. Questa conversione è necessaria data la presenza di pazienti incidenti, che possono cominciare il trattamento in un qualunque giorno dell'anno e che, pertanto, contribuiscono mediamente per 6 mesi all'osservazione. Riferirsi ad un numero di pazienti medi (o pazienti equivalenti/anno) permette di considerare che ogni paziente sia trattato per un anno. Questa procedura consente una semplificazione dei calcoli, garantendo il rigore analitico.

Il mix dei trattamenti per lo scenario base, ossia senza la possibilità di utilizzare dimetil-

#	Popolazione	Stima del valore	Valore numerico	Fonte
1	Pazienti affetti da SM in Italia (prevalenti)	-	72.000	[1]
2	Pazienti affetti da SMRR (prevalenti)	65,0% di #1	46.800	[21]
3	Pazienti affetti da SMRR che ricevono terapia farmacologica (prevalenti)	93,5% di #2	43.766	Elaborato da [22]
4	Pazienti affetti da SMRR che ricevono un trattamento di prima linea (prevalenti)	80,1% di #3	35.078	Elaborato da [22]
5	Nuovi pazienti/anno (incidenti)	-	2.000	[1]
6	Nuovi pazienti/anno, a bassa attività di malattia (incidenti)	70,0% di #5	1.400	[23]

Tabella I. Stima della popolazione incidente e prevalente

SM = sclerosi multipla; SMRR = sclerosi multipla recidivante-remittente

fumarato per trattare la SMRR, è stato definito sulla base delle quote di mercato (*market share* a pazienti), stimate a partire dai dati di consumo farmaceutico aggiornati a settembre 2014 [22]. È stato assunto che il mix dei trattamenti per lo scenario base rimanga costante nei tre anni di studio.

Per calcolare il mix dei trattamenti nello scenario alternativo, in cui dimetil-fumarato è disponibile come farmaco di prima linea per il trattamento della SMRR, si è inizialmente stimato il numero di pazienti che potrebbe iniziare il trattamento con dimetil-fumarato nei primi tre anni di commercializzazione. Da questo è stato calcolato il numero di pazienti medi o pazienti equivalenti/anno (Tabella II).

A seguito dell'introduzione di dimetil-fumarato sul mercato, si è ipotizzato che la distribuzione dei pazienti possa avvenire in modo proporzionale alle market share (a pazienti) degli altri farmaci utilizzati per il trattamento della SMRR fatta eccezione per natalizumab sul quale, per caratteristiche di efficacia, si prevede un impatto minore.

In questa valutazione economica non sono state incluse teriflunomide e alemtuzumab per la recente introduzione sul mercato e quindi la mancanza di dati al momento in cui è stata condotta la presente analisi economica.

Fonti dei dati clinici

Nell'analisi di budget impact è stato ipotizzato che la coorte in studio abbia una distribuzione di severità della malattia, valutata attraverso la scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), simile a quella dei trial registrati di dimetil-fumarato [16,17]. Lo stesso criterio di ripartizione è stato adottato per le coorti dei Gruppi 1, 2 e 3.

Durante il periodo d'osservazione, i pazienti inclusi nell'analisi hanno probabilità di sviluppare una ricaduta, misurata attraverso un tasso d'incidenza annuale (*Annualized Relapse Rate* – ARR). In condizione di assenza di trattamento, si è assunto che i pazienti affetti da SMRR con un EDSS ≤ 5 abbiano una probabilità di sviluppare una ricaduta simile a quella osservata nei 12 mesi precedenti all'ingresso negli studi clinici di dimetil-fumarato [16,17]. Per i pazienti affetti da SMRR con EDSS > 5 gli ARR derivano da una elaborazione dello studio osservazionale di Patzold et al. [29].

I trattamenti farmacologici inclusi nell'analisi permettono di ridurre il rischio di ricaduta. La Tabella III mostra il tasso d'incidenza di ricaduta in assenza di trattamento e le riduzioni del rischio relativo di ricaduta associate ai diversi trattamenti farmacologici, elaborate a partire da un'analisi di confronto indiretto (*Mixed Treatment Comparison*, MTC),

Popolazione	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Popolazione target (n.)	36.078	38.832	40.673
Stima pz totali trattati con dimetil-fumarato a fine anno (n.)	4.654	5.376	6.824
Stima pz medi trattati con dimetil-fumarato (n.)	2.327	5.015	6.100
Stima proporzione pz trattati (%)	6,5	12,9	15,0

Tabella II. Stima del numero di pazienti (totali e medi) trattati con dimetil-fumarato, sul totale della popolazione target (include pazienti prevalenti e pazienti incidenti)

Trattamento	Riduzione RR vs placebo	Incidenza annuale di ricaduta (n./pz)										
		EDSS										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Assenza di trattamento (placebo)	-	1,26	1,32	1,32	1,35	1,36	1,43	1,18	1,23	1,23	1,23	
Dimetil-fumarato, OS 240 mg	0,53	0,66	0,70	0,70	0,71	0,72	0,75	0,62	0,65	0,65	0,65	
IFN beta-1a, IM 30 mcg	0,79	0,99	1,04	1,04	1,06	1,07	1,12	0,93	0,97	0,97	0,97	
IFN beta-1a, SC 22 mcg	0,72	0,90	0,95	0,95	0,97	0,97	1,02	0,85	0,88	0,88	0,88	
IFN beta-1a, SC 44 mcg	0,66	0,84	0,88	0,88	0,90	0,90	0,95	0,79	0,82	0,82	0,82	
IFN beta-1b, SC 250 mcg	0,67	0,84	0,88	0,88	0,90	0,91	0,96	0,79	0,82	0,82	0,82	
GA, SC 20 mg	0,64	0,81	0,85	0,85	0,87	0,87	0,92	0,76	0,79	0,79	0,79	
Natalizumab, EV 300 mg	0,34	0,43	0,45	0,45	0,46	0,47	0,49	0,41	0,42	0,42	0,42	
Fingolimod, OS 0,5 mg	0,46	0,57	0,60	0,60	0,62	0,62	0,65	0,54	0,56	0,56	0,56	

Tabella III. Tassi annuali di ricaduta attesi con i diversi trattamenti farmacologici per la SMRR [30,31]

EV = endovena; GA = glatiramer acetato; IFN = interferone; IM = intramuscolo; OS = orale; RR = rischio relativo; SC = sottocute

recentemente condotta [30,31]. Nella MTC, dimetil-fumarato ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della ARR rispetto a placebo, IFN beta, GA e teriflunomide. Non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nel ridurre l'ARR tra dimetil-fumarato e fingolimod. Solo natalizumab ha mostrato una superiorità statisticamente significativa nel ridurre l'ARR rispetto a dimetil-fumarato.

Fonti dei dati economici

Coerentemente alla prospettiva d'analisi utilizzata, sono stati valorizzati i seguenti costi diretti sanitari: costi di acquisizione del trattamento farmacologico, costi di somministrazione, costi di monitoraggio, costi di gestione delle ricadute, costi di gestione degli eventi avversi.

I costi dei trattamenti farmacologici inclusi nel modello sono stati calcolati su base annuale. Il costo per paziente/anno è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory delle singole confezioni, al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti negoziati. La Tabella IV riporta i prezzi e le fonti utilizzate per la definizione del costo annuale per paziente.

I costi annuali per paziente sono stati ridotti del 15%, ipotizzando un'aderenza media annuale al trattamento farmacologico dell'85%, come sostenuto da evidenze di studi di farmaco-utilizzazione in Italia [44].

Il costo di somministrazione del trattamento farmacologico è stato assunto pari a € 0 per tutti i trattamenti farmacologici inclusi nell'analisi, ad eccezione di natalizumab che è somministrato per via endovenosa. Per

quest'ultimo è stato stimato un costo annuale pari a € 589,78. Questo valore rappresenta una media ponderata delle tariffe di somministrazione del farmaco in regime ambulatoriale (prestazione con codice 99.25 [45]), utilizzata nell'80% dei casi, e di somministrazione del farmaco in regime di day-hospital (prestazione con DRG 13 [46]), impiegato nel 20% dei casi. I dati della frequenza di prestazione (ambulatoriale o day-hospital) usati per la ponderazione sono stati assunti sulla base della pratica clinica italiana. L'ipotesi di non quantificare alcun costo per i trattamenti somministrati per via sottocutanea o intramuscolare (IFN beta e GA) semplifica l'analisi, rendendola comunque conservativa nei confronti di dimetil-fumarato (trattamento orale, per cui non sono previsti, in alcun caso, costi aggiuntivi di somministrazione).

I costi annuali di monitoraggio sono stati calcolati, per ogni tipologia di trattamento, assumendo che un paziente segua un follow-up aderente alle principali raccomandazioni in materia. A questo proposito, sono state scelte le linee-guida regionali applicate in Regione Emilia Romagna [47,48] che hanno consentito di calcolare il consumo di risorse associato al monitoraggio dei trattamenti farmacologici. Le linee-guida in questione forniscono raccomandazioni di follow-up in funzione dei diversi farmaci.

Per dimetil-fumarato, in assenza di raccomandazioni specifiche al momento in cui è stata condotta l'analisi e considerando il buon profilo di tollerabilità, è stato ipotizzato un programma di monitoraggio in linea con quello previsto per glatiramer acetato. La Tabella V riporta sinteticamente i costi annuali

Trattamento	Posologia	Confezione	Prezzo ex-factory ¹ (€/confezione)	Fonte
IFN beta-1a (Rebif 22®)	22 mcg tiw	12 fiale, 6 mln unità	764,36	• Suppl. GU n. 196, 2009 [32] • GU n. 274, 2011 [33]
IFN beta-1a (Rebif 44®)	44 mcg tiw	12 fiale, 12 mln unità	1.027,75	• Suppl. GU n. 196, 2009 [32] • GU n. 274, 2011 [33]
IFN beta-1b (Betaferon®)	250 mcg eod	15 fiale, 250 mcg	856,01	• GU n. 127, 2000 [34] • Suppl. GU n. 279, 2007 [35]
IFN beta-1b (Extavia®)	250 mcg eod	15 fiale, 250 mcg	856,02	• GU n. 66, 2009 [36]
GA (Copaxone®)	20 mg/die	28 fiale, 20 mg	769,30	• GU n. 106, 2005 [37]
IFN beta-1a (Avonex®)	30 mcg qw	4 fiale, 30 mcg	790,17	• GU n. 11, 2004 [38] • GU n. 272, 2011 [39]
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg q4w	1 fiala, 300 mg	1.800,00	• GU n. 292, 2006 [40] • GU n. 139, 2014 [41]
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg/die	28 capsule, 0,5 mg	1.800,00	• GU n. 272, 2011 [42] • GU n. 96, 2015 [43]
Dimetil-fumarato (Tecfidera®)	240 mg td	56 capsule, 240 mg	1.153,00	• GU n. 19, 2015 [15]

Tabella IV. Prezzo ex-factory dei farmaci inclusi nell'analisi

¹ Non include le riduzioni temporanee di legge ed eventuali sconti definiti in sede negoziale ed obbligatori per le strutture pubbliche del SSN italiano
eod = a giorni alterni; q4w = ogni 4 settimane; qw = una volta a settimana; td = due volte al giorno; tiw = tre volte a settimana

Trattamento	Costo medio (€)		
	Anno 1	Anno 2 e successivi	3 anni di follow-up
IFN beta-1a	1.047,83	509,19	688,74
IFN beta-1b	1.047,83	509,19	688,74
GA	923,34	466,17	618,56
Natalizumab	1.513,16	807,24	1.042,55
Fingolimod	1.480,58	721,10	974,26
Dimetil-fumarato	923,34	466,17	618,56

Tabella V. Costi annuali di monitoraggio per paziente, per trattamento farmacologico assunto. Elaborato da [45-48]

medi di monitoraggio per ciascuna delle alternative in studio.

La stima del costo diretto sanitario di una ricaduta in Italia è stata calcolata effettuando delle assunzioni a partire dai dati dello studio Kobelt et al. [5], data l'assenza di un riferimento bibliografico diretto. Attraverso una procedura di calcolo, partendo dal costo sociale (€ 4.000) di una ricaduta stimato nello studio Kobelt, è stata isolata la quota di costo associata alle cure sanitarie per una ricaduta (€ 1.987), che rivalutata a Dicembre 2014 [49] ammonta a € 2.357.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, per tutti i farmaci inclusi nell'analisi è stato valorizzato soltanto il carico economico derivato dagli eventi avversi che si sono evidenziati negli studi registrativi di dimetil-fumarato. L'impatto economico degli eventi avversi è stato calcolato moltiplicando i tassi d'incidenza annuali degli eventi associati a ciascuno dei farmaci inclusi nel modello, per i costi unitari dell'evento avverso, ponderati per la

frequenza dei casi di grado III/IV. In generale, è stato assunto che gli episodi di entità lieve/moderata venissero gestiti, ambulatorialmente, dal medico di medicina generale [50] o dal medico specialista [45], mentre gli episodi di elevata gravità (eventi avversi seri) sono stati valorizzati considerando un costo pari alla tariffa DRG per day-hospital o degenza ordinaria [46].

Nella presente analisi economica non sono stati considerati l'effetto di progressione della disabilità (intesa come la transizione del paziente a livelli di EDSS via via maggiori) e l'eventuale effetto del rallentamento della progressione conseguito con il trattamento farmacologico. L'assenza di questa misurazione, tuttavia, non sembra determinante per un'analisi con un orizzonte temporale di 3 anni, periodo limitato per stimare gli effetti economici derivanti dal rallentamento della progressione di disabilità.

RISULTATI

La Figura 1 e la Tabella VI riassumono i risultati dell'analisi.

Nello scenario base, i costi delle terapie farmacologiche incluse nell'analisi sono pari a 302,57 milioni di € all'anno 1, 350,53 milioni di € all'anno 2 e 392,35 milioni di € all'anno 3. Nello scenario alternativo, i costi delle terapie farmacologiche incluse nell'analisi sono pari a 302,45 milioni di € all'anno 1, 346,53 milioni di € all'anno 2 e 380,22 milioni di € all'anno 3. Quindi, alle condizioni di prezzo e di impiego descritte, l'introduzione e l'uso di dimetil-fumarato determinano una riduzione dei costi complessivi per le terapie farmacologiche pari a -0,12 milioni di € all'anno 1 (-0,04%), -4,01 milioni di € all'anno 2 (-1,1%) e -12,13 milioni di € all'anno 3 (-3,1%). L'impatto previsto sul budget del SSN italiano è ulteriormente ridotto se si considerano anche gli altri costi diretti sanitari, descritti precedentemente, di gestione dei pazienti affetti da SMRR. L'introduzione di dimetil-fumarato determina quindi una riduzione pari a -1,28, -6,32 e -14,58 milioni di €, rispettivamente negli anni 1, 2 e 3, per un totale di -22,18 milioni di € nei primi 3 anni di commercializzazione (circa -1,61% di variazione relativa sul budget). La riduzione dell'impatto sul budget è prevalentemente attribuibile alla riduzione del burden complessivo delle ricadute nel corso dei tre anni e ai risparmi conseguiti nel posticipare l'uso dei farmaci di seconda linea. Numericamente, l'introduzione di dimetil-fumarato è associata a una riduzione di 1.841 ricadute in tre anni (-1,5% vs lo scenario base, dimetil-fumarato non disponibile per il trattamento della SMRR).

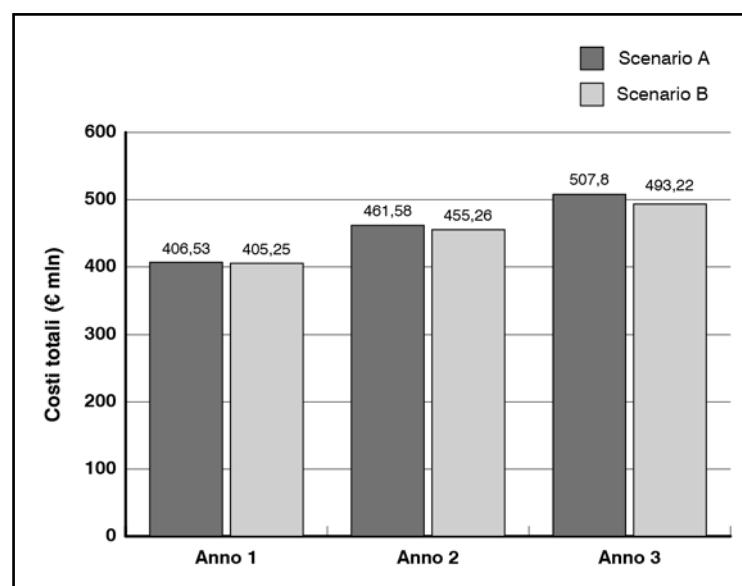


Figura 1. Risultati dell'analisi di budget impact

Scenario A (scenario base) = dimetil-fumarato non disponibile; Scenario B (scenario alternativo) = dimetil-fumarato disponibile

Voce di costo	Scenario	Costi (€ mln)			
		Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totali
Trattamento farmacologico	A	302,57	350,53	392,35	1.045,45
	B	302,45	346,53	380,22	1.029,20
	Differenza (B-A)	-0,12	-4,01	-12,13	-16,25
Somministrazione e monitoraggio	A	25,15	28,88	32,08	86,11
	B	24,87	28,10	30,78	83,75
	Differenza (B-A)	-0,28	-0,78	-1,30	-2,35
Riadute	A	78,07	81,27	82,34	241,68
	B	77,16	79,70	81,16	238,02
	Differenza (B-A)	-0,91	-1,58	-1,17	-3,66
Eventi avversi	A	0,75	0,90	1,03	2,68
	B	0,77	0,93	1,05	2,76
	Differenza (B-A)	0,02	0,04	0,02	0,08
Totale	A	406,53	461,58	507,80	1.375,91
	B	405,25	455,26	493,22	1.353,73
	Differenza (B-A)	-1,28	-6,32	-14,58	-22,18

Tabella VI. Risultati dell'analisi di budget impact per voce di costo

Scenario A (scenario base)= dimetil-fumarato non disponibile; Scenario B (scenario alternativo) = dimetil-fumarato disponibile

DISCUSSIONE

L'analisi di budget impact riportata in questo articolo evidenzia che l'introduzione di dimetil-fumarato per il trattamento della SMRR, al prezzo approvato dall'AIFA e alle condizioni d'uso descritte, determina una riduzione della spesa sanitaria, per la gestione della SMRR, di circa € 22 milioni nei primi tre anni di commercializzazione (-1,61%). L'effetto dell'introduzione di dimetil-fumarato sarà probabilmente quello di sostituire in parte o di posticipare il trattamento con altre opzioni farmacologiche. Pertanto il risultato netto calcolato si tradurrà in una riduzione della spesa farmaceutica pari a -16,25 milioni di € nei primi tre anni di impiego di dimetil-fumarato (-1,55%). La riduzione della spesa sanitaria sarà riconducibile, oltre che alla diminuzione della spesa farmaceutica, anche alla riduzione dei costi attribuibili alle ricadute (-3,66 mln di €) e dei costi totali per il monitoraggio (-2,35 mln di €) nel corso dei tre anni. Numericamente, l'introduzione di dimetil-fumarato sarà associata ad una riduzione di circa 1.800 ricadute in tre anni. È importante ricordare che la ricaduta è una riaccutizzazione della malattia caratterizzata dalla comparsa di nuovi segni e/o sintomi neurologici (o aggravamento di quelli già presenti) e relativa disabilità. L'evoluzione può essere il recupero completo o parziale con permanenza di disabilità residua. La ricaduta, quindi, può impattare fortemente sulla vita quotidiana del paziente, sull'attività lavorativa, sulle attività sociali e sulla qualità della vita.

Inoltre, non solo è associata a un uso considerevole di risorse sanitarie ma anche ad elevati costi sociali determinati dalla possibile perdita di produttività da parte dei pazienti (es. giornate di lavoro perse) e dai costi diretti non sanitari (fra cui assistenza da parte di parenti e/o amici, modifiche strutturali all'alloggio e/o all'autovettura). Il costo sociale di una ricaduta in Italia, stimato nello studio Kobelt et al., è pari a circa € 4.000 [5].

Oltre a un beneficio economico di riduzione della spesa, all'uso di dimetil-fumarato si associano altri aspetti di opportunità di trattamento. In primo luogo, l'introduzione di questo nuovo farmaco orale consente allo specialista di disporre di un'ulteriore strategia terapeutica di prima linea, con un meccanismo d'azione nuovo, differente rispetto a quello delle terapie comunemente utilizzate nei pazienti affetti da SMRR. L'indicazione terapeutica di dimetil-fumarato è tale da consentire un impiego precoce nei pazienti di nuova diagnosi affetti da SMRR, sia a bassa attività sia ad alta attività di malattia, e un utilizzo nei pazienti che non rispondono adeguatamente al (o non tollerano il) trattamento con le altre terapie di prima linea. In quest'ultimo sottogruppo, la disponibilità di un'ulteriore terapia che consenta di posticipare il trattamento con i farmaci di seconda linea (soprattutto fingolimod anch'esso farmaco orale) costituisce un'opportunità, anche dal punto di vista economico considerato il notevole differenziale di prezzo.

Il vantaggio offerto da una terapia orale non è sempre facilmente quantificabile da un punto

di vista economico, ma di certo assume un valore importante per il paziente, costretto, nella maggior parte dei casi, a ricevere una terapia iniettiva per anni. La formulazione orale consente di evitare alcuni possibili disagi tipici della terapia iniettiva, quali l'insorgenza di reazioni al sito d'iniezione, la difficoltà dell'auto-somministrazione, la fobia per l'ago. Soltanto il primo indicato costituisce un aspetto farmacoeconomicamente misurabile (la comparsa di reazioni avverse, infatti, può determinare costi aggiuntivi di gestione/trattamento e, nei casi più severi, causare l'interruzione del trattamento) ma anche i restanti meritano una riflessione, se valutati in un'ottica più ampia di *technology assessment*.

Anche questa valutazione, come tutte le analisi di proiezione economica, è affetta da alcune limitazioni, derivanti dall'aver adottato alcune assunzioni, che, in quanto tali, potrebbero essere affette da incertezza. Laddove richieste, comunque, le assunzioni sono state conservative e sono state costruite in modo da sottostimare il beneficio economico ottenibile con dimetil-fumarato.

L'assunzione più penalizzante per dimetil-fumarato, in quest'ottica, è rappresentata dalla valorizzazione economica degli eventi avversi. Per tutti i farmaci inclusi nell'analisi è stato valorizzato soltanto il carico economico derivato dagli eventi avversi che si sono evidenziati negli studi registrativi di dimetil-fumarato (vista la difficoltà di reperimento e confrontabilità di queste informazioni). Questa scelta tende a sottostimare le conseguenze economiche associate agli eventi avversi causati dai trattamenti alternativi a dimetil-fumarato, che, essendo una terapia orale, non presenta le tipiche problematiche di tollerabilità delle terapie iniettive di prima linea.

La limitazione più rilevante è rappresentata dall'assenza di studi con disegno di confronto diretto, che abbiano valutato l'efficacia di dimetil-fumarato rispetto alle alternative utilizzate per il trattamento della SMRR ed incluse in questa valutazione. Le evidenze utilizzate per condurre l'analisi sono state ricavate da una elaborazione della *mixed treatment comparison* (MTC) recentemente condotta [30,31]. Sebbene una MTC presenti una qualità dell'evidenza inferiore rispetto a un trial clinico randomizzato, il numero di MTC pubblicate in questi ultimi anni è aumentato in modo esponenziale [51] e l'uso dello strumento MTC per la conduzione di valutazioni farmacoeconomiche è ormai consolidato [52]. In quest'analisi non è stata effettuata una correzione per il tasso di *drop-out* dei pazienti. In questo senso, sarebbe stato complesso confrontare farmaci in cui è presente un'e-

sperienza di pratica clinica di numerosi anni, con un farmaco in commercio da poco tempo. Tuttavia, negli studi registrativi e durante le prime osservazioni di utilizzo post-marketing, non sembra che siano emerse delle problematiche di tollerabilità al trattamento tali da ipotizzare delle differenze nei tassi di interruzione sfavorevoli a dimetil-fumarato.

L'analisi di budget impact non include costi derivanti dalla progressione della disabilità. La scelta è stata dettata dal fatto che un orizzonte temporale di tre anni non può essere considerato sufficientemente esteso per apprezzare le possibili conseguenze economiche di un rallentamento della progressione di disabilità.

Nell'analisi potrebbe essere stata sovrastimata la numerosità dei soggetti prevalenti affetti da SMRR perché il dato utilizzato per il calcolo a partire dalla popolazione affetta da SM in Italia (Tabella I) si riferisce alla sclerosi multipla recidivante che comprende sia la SMRR sia la sclerosi multipla secondariamente progressiva in cui si possono ancora verificare ricadute [21].

Nella presente analisi non è stata inclusa teriflunomide. L'uso di teriflunomide è stato approvato dalla Commissione Europea con l'indicazione: "Trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente" [53] e successivamente rimborsato da AIFA [54]. Tuttavia, in assenza di dati di proiezioni di mercato e di ipotesi consolidate sul potenziale numero di pazienti candidabili al trattamento al momento in cui è stata condotta l'analisi, è stato scelto di non includere teriflunomide per evitare di aumentare il livello di incertezza dell'analisi stessa. Anche alemtuzumab non è stato incluso in questa valutazione in quanto non aveva ancora ottenuto la rimborsabilità in Italia [55] quando è stata condotta la presente analisi economica. Ad oggi, l'analisi condotta in Italia rappresenta uno dei primi lavori finalizzati a stimare l'impatto sul budget relativo all'impiego di dimetil-fumarato. L'unico dato per un possibile confronto, in base alla nostra ricerca bibliografica, è quello derivante dall'analisi condotta in Canada [56]. I risultati di questo lavoro evidenziano, come nell'analisi italiana, una riduzione dei costi delle ricadute. Tuttavia, l'analisi complessiva indica che l'impiego di dimetil-fumarato determina un aumento, seppur lieve, della spesa sanitaria (+CAD 26,4 milioni nel 2016, terzo anno dall'introduzione, corrispondenti a un incremento del 2% del budget). Il diverso trend delle due analisi (aumento dei costi in Canada rispetto a diminuzione dei costi in Italia) sembra poter essere spiegato considerando che i costi di acquisizione di dimetil-fumarato sono proporzional-

mente più elevati (rispetto ai DMT di prima linea) in Canada rispetto all'Italia.

L'analisi di budget impact descritta è stata utilizzata per il processo di accesso nazionale e regionale di dimetil-fumarato in Italia. Pertanto sarà interessante, in prospettiva futura, poter confermare le assunzioni e i risultati dell'analisi utilizzando i dati di dimetil-fumarato provenienti dalla reale pratica clinica.

CONCLUSIONI

I risultati di questa analisi di budget impact confermano la sostenibilità economi-

ca dell'uso di dimetil-fumarato in Italia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da SMRR. La disponibilità di questa nuova terapia permette di ampliare il panorama delle scelte terapeutiche sia per i pazienti che per i medici, senza comportare un aggravio di spesa per il SSN italiano.

CONFLITTO D'INTERESSI

GF ha ricevuto fee di consulenza per la conduzione dell'analisi.

CM e LS sono dipendenti di Biogen Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Bilancio Sociale 2013. La SM in Italia. Disponibile online su: <http://bilanciosociale.aism.it/la-sm-in-italia/> (ultimo accesso Aprile 2015)
2. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Bilancio demografico anno 2013 e popolazione residente al 31 dicembre in Italia. Disponibile online su: <http://demo.istat.it/bil2013/index.html> (ultimo accesso Aprile 2015)
3. Ponzio M, Gerzeli S, Bricchetto G, et al. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci* 2015; 36: 227-34; <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-014-1925-z>
4. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler* 2012; 18(2 Suppl): 29-34; <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512441566c>
5. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ* 2006; 7(Suppl 2): S45-54; <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-006-0377-7>
6. Farrell RA, Giovannoni G. Current and future role of interferon beta in the therapy of multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30: 715-26; <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2010.0089>
7. Caporro M, Disanto G, Gobbi C, et al. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1123-34
8. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, et al. Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014; 6: 41-9; <http://dx.doi.org/10.4137/JCNSD.S14049>
9. Planas R, Martin R, Sospedra M. Long-term safety and efficacy of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: impact on quality of life. *Patient Relat Outcome Meas* 2014; 5: 25-33
10. Ward MD, Jones DE, Goldman MD. Overview and safety of fingolimod hydrochloride use in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 989-98; <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2014.920820>
11. Weinstock-Guttman B. An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2013; 19(17 Suppl): s343-54
12. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 225-40; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002>
13. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 246-59; <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000096>
14. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Tecfidera® (dimetil-fumarato). Sommario delle caratteristiche di prodotto. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf (ultimo accesso aprile 2015)
15. Agenzia Italiana del Farmaco. Rinegoiazione del medicinale per uso umano Tecfidera (dimetil-fumarato). Gazzetta Ufficiale n. 19 del 24 gennaio 2015
16. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al.; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>

17. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al.; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
18. Fantelli V, van de Vooren K, Garattini L. Budget Impact Analysis: stato dell'arte in letteratura e proposta per una definizione in Italia. *QF* 2011; 15. Disponibile su: <http://www.quadernidifarmacoeconomia.com/archivio-qf/qf15/237-n15-valeco.html> (ultimo accesso novembre 2015)
19. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014; 17: 5-14; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
20. Cohen JP, Stolk E, Niezen M. Role of budget impact in drug reimbursement decisions. *J Health Polit Policy Law* 2008; 33: 225-47; <http://dx.doi.org/10.1215/03616878-2007-054>
21. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1445-54; <http://dx.doi.org/10.1185/03007990902876040>
22. IMS Health. Ottobre 2013-Settembre 2014 Dati IMFO. ©IMS Health S.p.A. Tutti i diritti riservati
23. ZS Associates. Global Metrics Tracker: Report Marzo 2013 (dato non pubblicato)
24. Mäurer M, Dachselt R, Domke S, et al.; TYPIC Study Investigators. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1036-45; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03313.x>
25. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003; 61: 551-4; <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000078885.05053.7D>
26. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al.; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-14; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70200-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70200-X)
27. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al.; BEYOND Study Group. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889-97; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70226-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70226-1)
28. IMS Health. Dati IMFO SM. ©IMS Health S.p.A. Tutti i diritti riservati
29. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 248-66; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1982.tb03084.x>
30. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 613-27; <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.863755>
31. Su W, Walker A, Sarda SP, et al. The Cost-effectiveness of BG-12 (Dimethyl Fumarate) for the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Canada. ISPOR 16th Annual European Congress. Dublino, 2013
32. Agenzia Italiana del Farmaco. Provvedimenti diversi concernenti taluni medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario n. 196 del 25 agosto 2009*
33. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Rebif (interferon beta-1a). *Gazzetta Ufficiale n. 274 del 24 novembre 2011*
34. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Betaferon. *Gazzetta Ufficiale n. 127 del 02 giugno 2000*
35. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita di nuove confezioni del medicinale Betaferon. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario n. 279 del 30 novembre 2007*
36. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Extavia. *Gazzetta Ufficiale n. 66 del 20 marzo 2009*
37. Agenzia Italiana del Farmaco. Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano Copaxone. *Gazzetta Ufficiale n. 106 del 9 maggio 2005*
38. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita di nuove confezioni del medicinale Avonex. *Gazzetta Ufficiale n. 11 del 15 gennaio 2004*
39. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Avonex (interferone beta 1a). *Gazzetta Ufficiale n. 272 del 22 novembre 2011*

40. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Tysabri. Gazzetta Ufficiale n. 139 del 18 giugno 2014
41. Agenzia Italiana del Farmaco. Rinegoziazione del medicinale per uso umano Tysabri (natalizumab). Gazzetta Ufficiale n. 292 del 16 dicembre 2006
42. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Gilenya. Gazzetta Ufficiale n. 272 del 22 novembre 2011
43. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano Gilenya. Gazzetta Ufficiale n. 96 del 27 aprile 2015
44. Furneri G, Scalone L, Ciampichini R, et al. Utilization of disease modifying agents in multiple sclerosis. Analysis from an Italian administrative database. ISPOR 15th Annual European Congress. Berlino, 2012
45. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Gazzetta Ufficiale n.23; Supplemento n.8 del 28 gennaio 2013
46. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. Gazzetta Ufficiale n.23; Supplemento n.8 del 28 gennaio 2013
47. Gruppo Neurologi Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna e CReVIF — Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci. Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla. Regione Emilia-Romagna, 2011. Disponibile online su: http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/128_sclerosi_multipla.pdf (ultimo accesso maggio 2015)
48. Gruppo Neurologi Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna e CReVIF — Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci. Indicazioni per erogazione del fingolimod presso i centri sclerosi multipla dell'Emilia Romagna. Regione Emilia-Romagna, 2012. Disponibile online su: http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/159_fingolimod.pdf (ultimo accesso maggio 2015)
49. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Calcolo delle rivalutazioni monetarie. Disponibile online su: <http://rivaluta.istat.it/Rivaluta/> (ultimo accesso Marzo 2015)
50. Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, et al. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4: 109-14;
51. Lee AW. Review of mixed treatment comparisons in published systematic reviews shows marked increase since 2009. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 138-43; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.07.014>
52. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011; 14: 417-28; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.04.002>
53. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Aubagio (teriflunomide). Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf (ultimo accesso gennaio 2014)
54. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano Aubagio (teriflunomide). Gazzetta Ufficiale n. 187 del 13 agosto 2014
55. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano Lemtrada (alemtumab). Gazzetta Ufficiale n. 82 del 9 aprile 2015
56. Dorman E, Kansal A, Sarda SP. The Budget Impact of Introducing BG-12 (Dimethyl Fumarate) for Treatment of Relapse-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) in Canada. ISPOR 16th Annual European Congress. Dublino, 2013